Das aromatisch gebundene Halogen und sein Ersatz durch andere Substituenten, insbesondere durch die Carboxyl-, die Hydroxyl- und die Sulfogruppe bei Gegenwart von Kupfer.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

Von

Erich Struck
aus Elberfeld.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Tag der Promotion: 14. Februar 1916.

Referenten:

Prof. Dr. **Beckmann.**
Prof. Dr. **Thoms.**

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

Allgemeiner Teil.

Während die aliphatischen Halogenverbindungen einer Umsetzung leicht zugänglich sind[1], verhalten sich die aromatischen bekanntlich sehr spröde[2]. Im allgemeinen läßt sich das aromatische Halogenatom nur durch heroische Mittel, wie trockene Destillation mit geeigneten Reagentien bei sehr hohen Temperaturen und absoluter Trockenheit[3] oder durch Einwirkung von metallischem Natrium u. dgl.[4] aus seinem Verbande lösen.

Trotz dieser großen Reaktionsträgheit aber, oder auch gerade deswegen, haben sich die Chemiker immer wieder mit ihm beschäftigt, und wohl die Ergebnislosigkeit der meisten Versuche ist der Grund dafür, daß wir nicht noch häufiger in der Literatur von ihnen berichtet finden. Nach eingehenden Versuchen mit Jodbenzol, dem relativ reaktionsfähigsten Halo-

---

1. Verschwindende Ausnahmen: B. 8, 101 (1875); M. f. Ch. 34, 1893 (1914) usw.

2. A. 104, 225 (1875); 121, 359; 133, 49; 137, 157 usw.

3. B. 10, 746: Aromatische Nitrile aus trockenem Cyanmetall und aromatischem Halogen bei 300—400° (1877); J. p. (2) 48, 465: Anilin aus Brombenzol und Chlorcalciumammoniak bei 360—400° (1893).

4. Zum Beispiel A. 132, 202: Fittigsche Synthese aromatischer Kohlenwasserstoffe.

genbenzol, meint Kekulé[5], daß die „ausnahmsweise“ Beständigkeit der aromatischen Halogenverbindungen eigentlich durchaus nichts überraschendes habe; in letzteren sei das Halogen geradezu „von Kohlenstoff umgeben“, und man hätte ihr Verhalten „aprioristisch aus der Theorie herleiten können“.

Es zeigte sich allerdings im Laufe der Zeit, daß diese allgemeine Regel eine große Zahl von Ausnahmen zuläßt.

Bereits ein Jahr nach der oben zitierten Veröffentlichung von Kekulé fand Graebe[6], daß Sauerstoff in der Nachbarschaft des Halogens dessen Reaktionsträgheit aufzuheben vermag.

In derselben Arbeit wird außerdem noch das aus Pikrinsäure erhaltene T r i nitrochlorbenzol als die bis dahin einzig bekannte aromatische Verbindung mit reaktionsfähigem Halogenatom genannt. Aber auch schon das M o n o nitrochlorbenzol enthält ein reaktionsfähiges Halogen. Der hier offenbar durch die Anwesenheit der Nitrogruppe hervorgerufene Einfluß auf die Ersetzbarkeit des Halogens wurde später von Schöpff[7] und dessen Schülern systematisch untersucht. Diese Chemiker gingen aus von dem 1-3-4 Dinitrobrombenzol, und dem o-Chlornitrobenzol, deren Umsetzung mit Anilin sie feststellten. Dann ersetzten sie in dem ersteren nacheinander, zunächst die eine, schließlich beide Nitrogruppen durch andere Substituenten sauren Charakters, wie die COOH-, COONa-, COCl-, COC_6H_5-, HSO_3- usw. -Gruppe und kamen so zu der ziemlich allgemeinen Regel[8]: „Das Halogenatom des Benzolkerns ist bei gleichzeitiger Anwesenheit z w e i e r n e g a t i v e r Gruppen in

5. A. 137, 162 (1866).
6. A. 146, 62 (1867): Untersuchungen über die Chinongruppe.
7. B. 22, 900, 328; 23, 1839, 3440; 24, 3771, 3785, 3808.
8. B. 24, 3784 (1891).

ortho- oder para-Stellung, die gleich oder ungleich sein können, leicht durch andere zu ersetzen; ist nur eine negative Gruppe vorhanden, so findet keine Umsetzung statt, außer bei der Nitrogruppe.“ Ganz einwandfrei ist diese Regel jedoch nicht, denn das o-Brombenzophenon[9] z. B. enthält auch ein bewegliches Halogenatom, obgleich nur eine negative Gruppe zugegen und diese keine Nitrogruppe ist. Es wird sich hier wohl der von Graebe bereits konstatierte Einfluß des Sauerstoffs geltend machen, dem zweifellos auch die Halogenindone[10], Hydrindone[11], Naphtochinone[12] und Anthrachinone[13] ihre Reaktionsfähigkeit verdanken. Erwähnt sei noch als eine spezielle Reaktion, die unter keinen der obigen allgemeinen Fälle gebracht werden kann, die Entstehung von Perchlorphenol aus Perchlorbenzol[14], und schließlich eine Versuchsreihe von Lellmann und Geller[15], welche zeigt, daß die Reaktionsträgheit der aromatischen Halogene durchaus relativ aufzufassen ist. Das wie allen anderen gewöhnlichen Substituenten auch dem Ammoniak und primären Aminen gegenüber völlig indifferente Monobrom- oder Jodbenzol tritt wohl mit Piperidin in Reaktion, oder mit anderen

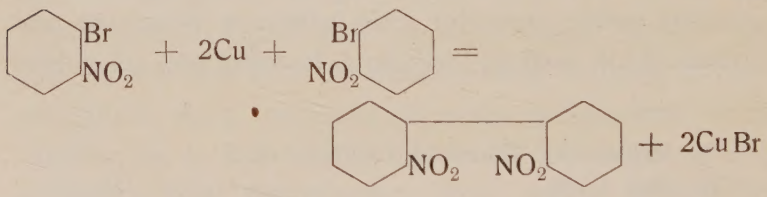
---

9. Richter, Org. Chemie II (1901), S. 422.
10. Ebd. S. 475.
11. Ebd. S. 476.
12. Ebd. S. 497.
13. Ebd. S. 525; im Jahre 1868 stellten so Graebe und Liebermann aus Dibromanthrachinon und Kalilauge Alizarin künstlich her.
14. B. 18, 335 (1885).
15. B. 20, 680 (1887); 21, 2279; wie das Brombenzol verhalten sich auch α- und β-Bromnaphtalin, Bromanthracen und Bromphenanthren. B. 23, 1388.

sekundären Aminen, wie Menschutkin[16] daraufhin durch das analoge Verhalten zum Dimethylamin bewies.

Eine Reaktion zwischen o-Bromsubstituierten Phenolen und Aethylnitrit unter Ersatz von Halogen durch die Nitrogruppe[17] muß wohl auch noch an dieser Stelle genannt werden.

Wenn danach die ursprünglichen Ansichten über die Stabilität des aromatischen Halogenatoms eine ziemlich weitgehende Berichtigung erfahren, so bleiben doch die obengenannten Reaktionen bis hierher nur Einzelreaktionen. Ganz unerwartete Aussichten eröffneten sich erst, als Ullmann entdeckte, daß die Gegenwart von K u p f e r einen merkwürdig aktivierenden Einfluß auf das aromatische Halogenatom ausübt. Beim Erhitzen von o-Bromnitrobenzol mit Kupfer zeigte sich die nicht weiter verwunderliche Erscheinung, daß das Halogen aus dem Kern heraus und an seiner Stelle zwischen zwei Molekülen eine Kondensation eintrat[18]:

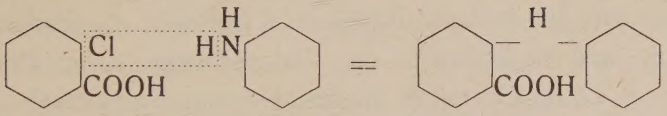


Daß analoge Biphenylbildung auch vor sich ging, wenn keine negative Gruppe in o-Stellung zum Halogen vorhanden war, anstatt der Brom- aber die Jodverbindung verwendet wurde, war schon auffallender.

Aber erst drei Jahre später führte ein Zufall auf die richtige

16. C. 98 II, 478 (1898).
17. A. 311, 373 (1900).
18. B. 34, 2174 (1901).

Spur: Bei dem Versuch[19], das „ungünstige Resultat“ im Falle der analogen Reaktion zwischen o-Chlorbenzoesäure und Kupfer dadurch zu verbessern, daß statt mit einer trockenen Schmelze in einem Lösungsmittel gearbeitet wurde, als welches auch u. a. Anilin geeignet schien, stellte sich heraus, daß nicht zwei Moleküle o-Chlorbenzoesäure miteinander reagiert hatten, sondern ein Molekül mit einem Molekül Anilin derart, daß Phenylanthranilsäure entstand:



Das bedeutet aber eine Reaktion zwischen aromatischem Halogen und primärem Amin.

Später fand Ullmann noch, daß ähnlich wie Anilin das Phenol zu reagieren vermag[20]. Durch Irma Goldberg wurde ein gleiches Verhalten der Thiophenole nachgewiesen[21]. Darüber hinaus aber sind Ullmann und dessen Schüler auch in den späteren Beiträgen[22] zur katalytischen Wirkung des Kupfers nicht gegangen.

Erst das Patent 204 951 der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation in Treptow zur Herstellung von Aminen aus aro-

---

19. B. 36, 2382 (1903).
20. B. 37, 853 (1904).
21. B. 37, 4526.
22. B. 38, 2111, 2120, 2211; 39, 622, 1691, 1693.

matischen Halogenverbindungen ohne weitere negative Kernsubstituenten und Ammoniak unter dem Einfluß des Kupfers bedeutet insofern einen Fortschritt, als es sich zuerst über die bisherigen speziellen Reaktionen erhebt und eine ganz allgemeine Umsetzungsmethode für alle aromatischen Halogenverbindungen darstellt.

Welche mannigfaltige technische Anwendung die hier besprochene katalytische Wirkung des Kupfers in speziellen Fällen gefunden hat, beweist am besten die Zahl der bisher erschienenen Patente im Besitz von Ullmann[23], Irma Goldberg[24], der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation in Treptow[25], der Badischen Anilin- und Sodafabrik[26], der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld[27] und der Höchster Farbwerke[28].

Es war nun naheliegend, auf Grund der Kenntnis besonders der letzten Tatsachen, die Ersatzfähigkeit aromatischer Halogene in der gleichen Weise auch durch andere Substituenten zu untersuchen.

* * *

Auf Veranlassung von Herrn Dr. K. W. Rosenmund widmete ich mich im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin zunächst der Aufgabe, statt der Amino- oder Phenolgruppe die Cyangruppe durch Ersatz des Halogens in den Kern einzuführen, um so auf neuem und direktem Wege zu aro-

---

23. D. R. P. 224 982, 227 324, 238 106.

24. D. R. P. 187 870, 185 663.

25. D. R. P. 202 170, 202 564, 202 565, 202 566, 204 848, 204 972, 205 150, 205 415, 243 489.

26. D. R. P. 234 917, 247 411.

27. D. R. P. 229 316, 234 518, 236 407, 230 052, 195 139.

28. D. R. P. 16 785, 185 546, 231 091, 241 837, 241 838.

matischen Karbonsäuren zu gelangen. Die zahlreichen Versuche führten wirklich zu dem erhofften Ziel. In allen Fällen, ob negative oder gar positive oder auch keine weiteren Substituenten im Kern neben dem Halogen vorhanden, ob ein oder mehr Halogenatome zu ersetzen waren, stets war es möglich, die der Halogenverbindung entsprechende Säure zu erhalten. Zu dem Zweck wurde das aromatische Halogen mit Kaliumcyanid in wässeriger oder alkoholisch wässeriger Lösung im geschlossenen Rohr auf 200° erhitzt, und zwar unter Beifügung von Kupfercyanür, welches sich leicht in kaliumcyanidhaltigem Wasser auflöst. Primär entsteht dann das der Halogenverbindung entsprechende Nitril, welches jedoch sofort verseift wird, so daß nach Beendigung des Erhitzens gleich die fertige Säure vorliegt. Leider erzeugt das von der Verseifung des Nitrils und auch des Cyankaliums herrührende Ammoniak in den Einschlußrohren starken Druck, durch welchen diese nicht selten gesprengt werden. Auch kann das Ammoniak seinerseits mit dem aromatischen Halogen Nebenreaktionen eingehen, ebenfalls unter der begünstigenden Wirkung des Kupfers. Es ist jedoch in den meisten Fällen leicht möglich, durch Erfüllen bestimmter Bedingungen und Einhalten gewisser Temperaturen diese Nebenreaktion zurückzudrängen oder aufzuheben. Wie die günstigsten Bedingungen bei den einzelnen Umsetzungen liegen, muß noch genauer untersucht werden. Soweit sie bereits festgestellt sind, werden sie bei der Besprechung der verschiedenen Versuche mitgeteilt.

Was den Reaktionsmechanismus des Kupfers hierbei anbetrifft, so ist derselbe noch nicht klar zu erkennen. Die Annahme einer rein katalytischen Wirkung ließe erwarten, daß eine kleine Menge Kupfer den gleichen Erfolg habe wie eine große. Denkt man sich die Vorgänge nämlich so, daß zuerst eine Um-

setzung zwischen Kupfercyanür und Halogenbenzol einträte, zu der das Kupfer irgendwie befähigt wäre,

$$C_6H_5Br + CuCN = C_6H_5CN + CuBr$$

so würde das gebildete Kupferbromür sich sofort wieder mit Cyankalium zu Kupfercyanür und Kaliumbromid zurückumsetzen und könnte nun mit einem zweiten Molekül in derselben Weise reagieren. Dem widerspricht aber zum Teil das Resultat von zwei Parallelversuchen, die deutlich zeigen, von welchem Einfluß die Menge des angewandten Kupfers auf die Menge des Umsetzungsproduktes ist. Da sich die beiden Versuche zur Diskussion gut eignen, so seien die näheren Daten derselben hier bereits mitgeteilt:

	I.	II.
Brombenzol	1 g	ebenfalls
Cyankalium	1,5 g	„
Wasser	5 ccm	„
Alkohol	3 ccm	„
Kupfercyanür	0,6 g (etwa 1 Mol)	0,006 g

Nach ganz gleichmäßiger Behandlung und Aufarbeitung:

Ausbeute an:

Benzoësäure	0,6 g (Theorie 0,77)	0,03 g
in %	ca. 78 %	ca. 4 %

Daß bei dem Versuch II nicht etwa auch nur der hundertste Teil Benzoësäure entstanden ist, sondern bei weitem mehr, berechtigt allerdings zu der Vermutung, daß die Reaktion teilweise

wirklich in der oben angedeuteten Weise verläuft, jedoch, wie an dem metallisch ausgeschiedenen Kupfer zu erkennen ist, scheint eine Unterbrechung der Reaktion stattzufinden. Wie weit die ziemlich starke Zersetzung des Glases damit zusammenhängt, die bei einigen Versuchen geradezu überraschend war, müssen erst Versuche in Metallgefäßen ergeben.

* *
*

Der Ersatz aromatischer Halogene durch die Oxygruppe erfolgt bedeutend leichter. Während die Durchschnittstemperatur für den Ersatz durch die Cyangruppe etwa 200° beträgt, tritt die Oxygruppe manchmal schon beim Kochen des Reaktionsgemisches am Rückflußkühler in den Kern ein. Es war daher überflüssig, auch hier in allen einzelnen Fällen den Ersatz wirklich auszuführen. Ein Beispiel genügte. Doch war es interessant, aus anderen Gründen die Reaktion auf das p-Chlorphenol anzuwenden. Es läßt sich nämlich durch Schmelzen dieser Verbindung mit Kalilauge das Halogenatom durch die Oxygruppe ersetzen, jedoch findet dabei gleichzeitig eine Verschiebung der Oxygruppe statt. Nicht p a r a - Dioxybenzol, Hydrochinon, sondern die m e t a - Verbindung, das Resorcin, entsteht hierbei[29]. Sollte nun aber nicht bei der weniger gewaltsamen Einwirkung der Hydroxylgruppe nach der katalytischen Methode bei Gegenwart von Kupfer ein Ersatz des Halogens ohne gleichzeitige Verschiebung stattfinden?

In der Tat bestätigte sich diese Vermutung: Es entstand aus Parachlorphenol l e d i g l i c h Hydrochinon.

Bei diesen Versuchen wurde das Kupfer als Sulfat ver-

29. B. 8, 36.

wendet, unter Zugabe von soviel weinsaurem Salz, daß es in der alkalischen Lösung gelöst blieb. Die Kalilauge wurde in verschiedenen Konzentrationen benutzt.

* * *

Weiterhin unternahm ich, das aromatische Halogen durch die Sulfogruppe zu ersetzen. Auch hier genügten einige Versuche, da lediglich die Möglichkeit der Umsetzung überhaupt bewiesen werden sollte. Das Kupfer wurde wieder als Sulfat verwendet, welches sich bis zu einer bestimmten Menge leicht in natriumsulfithaltigem Wasser beim Erwärmen auflöst unter Bildung komplexer farbloser Verbindung. Geringe Mengen Alkali genügen, das Kupfer aus dieser Lösung in reduzierter Form abzuscheiden. Daher sind die Versuche besser in Metallgefäßen auszuführen, da das Alkali des Glases jene Abscheidung bereits leicht bewirken kann. Immerhin haben die in gewöhnlichen Einschlußröhren vorgenommenen Untersuchungen noch recht gute Resultate ergeben. Nach dem Erhitzen konnte man an der Wandung der Bombe oft einen roten Anflug wahrnehmen, der von Cuprosulfit herrührte. Als günstigste Temperatur wurde wieder 200 ° gefunden.

* * *

Entsprechende Untersuchungen zur Einführung der Alkohol-, Nitro-, Rhodan-, Arsensäure- und ähnlicher Gruppen in den Kern, wie sie zum Ersatz aliphatischer Halogenatome schon benutzt wurden, sind bereits in Angriff genommen, jedoch noch nicht abgeschlossen. Aber schon jetzt läßt sich ersehen, daß man es hier mit einer ganz allgemeiner Anwendbarkeit fähigen Reaktion zu tun hat, die besonders in speziellen Fällen sehr große

Dienste leisten kann, auch wohl zu synthetischen Zwecken benutzbar ist. Sicherlich aber wird sie von großem Wert für die Technik werden, wenn erst die günstigsten Bedingungen für die einzelnen Umsetzungen gefunden sind.

* * *

Zum Schlusse seien noch einige Versuche mitgeteilt, die mit anderen Metallen als Katalysatoren gemacht worden sind. Da am einfachsten die Einführung der Aminogruppe ausgeführt werden kann, so wurde die Umsetzung von p-Bromtoluol zu p-Toluidin als Beispiel gewählt.

Bereits Ullmann[30] bemerkt, daß nur dem Kupfer die eigentümlich katalytische Wirkung zukäme, nennt aber nicht die Metalle, mit denen er außerdem noch gearbeitet hat. In verschiedenen Patentschriften, wie in DRP. 243 489 der Agfa findet sich zwar der vielsagende Passus: „Bei Gegenwart von Kupfersalzen oder anderen als Katalysator wirkenden Metallsalzen", doch sucht man vergeblich nach solchen anderen Metallsalzen in dem weiteren Verlauf der Patentschrift.

Ich habe daher mit Silber-, Nickel-, Kobalt-, Zink- und Kadmiumsalzen, die sich alle leicht in wässerigem Ammoniak lösen, Versuche angestellt, aber nur winzige Spuren Toluidin erhalten, die übrigens auch ohne alle Katalysatoren nach genügend langer Einwirkung entstehen, während sich bei ganz analogen Parallelversuchen mit Kupfer 90 und mehr Prozent Toluidin gebildet hatten.

Spezieller Teil.

I.

Der Ersatz von aromatischem Halogen durch die Karboxylgruppe.

Aus den Ausführungen des allgemeinen Teils geht bereits hervor, daß besonderer Wert auf den Nachweis gelegt wurde, wirklich in allen Fällen von der Halogenverbindung zur Säure gelangen zu können. So wurde in den Kreis der Untersuchung gezogen:

Halogenbenzol
Halogentoluol
Halogenanilin
Dihalogenbenzol
Halogennitrobenzol
Halogenphenol
Halogenkarbonsäuren
Halogennaphtalin
Halogenthiophen.

Das Halogenatom befand sich also als einziger Substituent am Kern oder war von einer Methyl-, Amino-, einer anderen Halogengruppe, einer Nitro-, Hydroxyl- oder Karboxylgruppe benachbart; auch war es an einen kondensierten, sowie einen heterocyclischen Kern gebunden. Entsprechend obiger Reihenfolge werden die einzelnen Versuche nun beschrieben.

1. Benzoësäure aus Chlor- und Brombenzol.

Chlor- oder Brombenzol werden mit Kaliumcyanid, Kupfercyanür, Wasser und Alkohol auf etwa 200—210 ° im geschlossenen Rohr erhitzt.

Am besten verwendet man gleiche Gewichtsteile Halogenbenzol und Kaliumcyanid. Bei Versuchen in kleinem Maßstabe genügt die Gegenwart von 0,5 g Kupfercyanür vollkommen; die Menge des zugesetzten Alkohols wählt man vorteilhaft so, daß eine einheitliche klare Lösung entsteht. Lediglich als Beispiel seien die folgenden Zahlen angeführt:

2 g Brombenzol, 2 g Kaliumcyanid, 0,5 g Kupfercyanür, 7 ccm Wasser und 3 ccm Alkohol lieferten nach etwa 20stündigem Erhitzen nahezu die berechnete Menge Benzoësäure.

Der Rohrinhalt besteht nach dem Erhitzen bei Gegenwart von viel überschüssigem Kaliumcyanid aus einer farblosen Lösung, sonst aus einer klaren mit weißen Kristallen erfüllten Flüssigkeit. Diese letzteren erweisen sich als aus Kupfercyanür bestehend; von ihnen wird daher nach dem Oeffnen des Rohres abfiltriert. In dem Rohr herrscht meistens ziemlicher Druck, der durch das gebildete Ammoniak verursacht wird.

Das alkalisch reagierende Filtrat wird zur Entfernung des unveränderten Halogenbenzols, des Ammoniaks, und vor allem des Alkohols zum Sieden erhitzt, bis ein eingestelltes Thermometer 100 ° anzeigt. Dann wird heiß angesäuert. Hat man nicht allzuviel Wasser verwendet, so scheidet sich die Benzoësäure aus dieser Lösung beim Erkalten in völlig reinem Zustande und fast vollständig ab. Der nicht auskristallisierte Rest läßt sich durch Ausäthern der Mutterlauge retten.

Man achte bei diesem und allen folgenden Versuchen be-

sonders darauf, daß man sehr widerstandsfähige Einschlußrohre verwendet, die mit dem Rohrinhalt bei den in Frage kommenden Temperaturen nicht in Reaktion treten (gut geeignet sind die neuen Einschlußrohre mit rotem Strich von der Firma Schott u. Gen. in Jena).

In mehrfacher Weise wurde die Identität des wie oben beschrieben abgeschiedenen Reaktionsproduktes als Benzoësäure erwiesen. Löslichkeit und Kristallform zeigten sich beim Aus- und Umkristallisieren. Der Schmelzpunkt war 121 °. Ein Gemisch mit käuflicher Benzoësäure zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Auch die Löslichkeit in organischen Solventien stimmte mit den Angaben in der Literatur überein. Thionylchlorid wirkte ein unter Bildung des stechend riechenden Benzoylchlorids, welches durch Verreiben mit Ammoniumkarbonat in das Amid übergeführt wurde. Der Schmelzpunkt desselben war genau 128 °. Das aus dem Chlorid und Anilin gewonnene Anilid schmolz ebenfalls in Uebereinstimmung mit den Angaben bei 160 °.

Endlich sei noch das Resultat einer Elementaranalyse mitgeteilt:

0,1236 g Substanz gaben 0,3123 g CO_2 und 0,0563 g H_2O.
68,91 % C 5,097 % H.

Berechnet:
0,3119 g CO_2 0,0547 g H_2O.
68,83 % C 4,96 % H.

Chlor- und Brombenzol reagieren in gleichem Sinne, doch macht sich die festere Bindung des Chlors an den Kern dadurch bemerkbar, daß sein Ersatz längere Zeit in Anspruch nimmt.

2. p-Toluylsäure aus p-Bromtoluol.

Es war vorauszusehen, daß die Methylgruppe des Bromtoluols bei der Reaktion keinen Unterschied bedingen würde. Die vorstehend gemachten Angaben für die Herstellung der Benzoësäure können ohne weiteres hierher übertragen werden.

Die Abscheidung und Identifizierung der Toluylsäure geschah in entsprechender Weise.

Sie kristallisierte aus der heiß angesäuerten Lösung in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 176°. Das mit Hilfe von Thionylchlorid hergestellte Chlorid wurde wieder ins Amid übergeführt. Außerdem wurde nach A 168/251 durch Erwärmen mit rauchender Salpetersäure in sehr einfacher Weise die 2-Nitro-p-Toluylsäure hergestellt, die sich wegen ihrer geringen Löslichkeit in kaltem Wasser nach der Einwirkung in schönen, farblosen Kristallen abschied; der Schmelzpunkt derselben war, wie angegeben, genau 189°.

3. p-Aminobenzoesäure aus p-Bromanilin.

Dieser Versuch war theoretisch von großem Interesse, da früher für die Reaktionsfähigkeit aromatischer Halogene stets als Bedingung galt, daß negative Gruppen im Kern vorhanden sein müßten. Hier wird nun bewiesen, daß gar bei Anwesenheit einer positiven Aminogruppe Ersatz stattfindet.

Unter Benutzung ähnlicher Mengenverhältnisse, wie sie oben genannt worden sind, bildete sich während etwa 10stündiger Erhitzung auf 220° p-Aminobenzoësäure in guter Ausbeute.

Der alkalisch reagierende Rohrinhalt wurde zunächst zur Entfernung des Kupfers schwach mit Salzsäure angesäuert, dann

mit Schwefelwasserstoff behandelt, vom CuS abfiltriert und zur Trockene verdampft. Alkohol löste aus dem danach vorliegenden Gemisch von Kaliumchlorid und salzsaurer Aminosäure letztere ziemlich leicht heraus, der Alkohol wurde verdunstet und nun die ziemlich reine Aminosäure mit Ammoniak versetzt. Essigsäure schied die freie Aminosäure in fadenartig verschlungenen Kristallen aus dieser Lösung aus. Der Schmelzpunkt lag übereinstimmend mit den Angaben im Beilstein bei 186—187 °.

Durch diesen genau stimmenden Schmelzpunkt, wie das ganze übrige Verhalten bei der Isolierung wird die Säure vollkommen als p-Aminobenzoësäure charakterisiert.

4. Terephtalsäure aus p-Dibrombenzol.

0,5 g p-Dibrombenzol wurden mit etwa 1 g Cyankalium, wenig Kupfercyanür, Alkohol und Wasser auf 250 ° acht Stunden lang erhitzt. Es hatte sich soviel Terephtalsäure gebildet, daß der weiter unten beschriebene Dimethylester leicht hergestellt werden konnte. Wegen ihrer Unlöslichkeit in Aether und Wasser wurde nach dem Verdampfen des Alkohols die Terephtalsäure einfach aus der alkalischen Lösung durch Schwefelsäure ausgefällt. Die weitere Identifizierung geschah nach 7 c. S. 25.

5. o-Nitrobenzoësäure aus o-Chlornitrobenzol.

Ueber die Einwirkung von Cyankalium allein auf die Halogennitrobenzole lagen bereits Untersuchungen vor: Richter, der die folgenden Beobachtungen[31] gemacht hat, erhitzte die Nitrokörper mit 2 Aequivalenten reinem Cyankalium, Wasser und Alkohol im geschlossenen Rohr 3 bis 5 Stunden lang auf 200 °

31. B. 4, 459.

und höher. Dabei fand er, daß nicht das Halogen, sondern die Nitrogruppe gegen die Cyangruppe ausgetauscht wurde. Unter Bildung von Halogenbenzoesäuren. Die einzelnen Isomeren verhielten sich jedoch sehr abweichend voneinander. Da mit dem Ersatz gleichzeitig eine Verschiebung der Substituenten eintrat, die Richter jedoch noch nicht erkannte, herrscht ob der Nomenklatur große Verwirrung. Mit Benutzung der Berichtigungen[32] zu dieser Richterschen Arbeit bleibt die Tatsache bestehen, daß p- und m-Chlornitrobenzol mit Cyankalium in Reaktion treten, o-Chlornitrobenzol dagegen nicht. Mit diesem o-Chlornitrobenzol wurden nun die Versuche wieder aufgenommen. Die Bedingungen zunächst gewählt, wie Richter sie angibt, aber unter Zusatz von wenig Kupfercyanür.

Daß Reaktion unter solchen veränderten Bedingungen eintrat, war leicht zu bemerken, jedoch wurde das Resultat längere Zeit durch den Umstand verwischt, daß oberhalb 190—200 ° die Umsetzung in anderer Richtung vor sich geht als unterhalb jener Temperatur. Läßt man die Temperatur nicht über 195 ° steigen, so erhält man völlig rein und in guter Ausbeute o-Nitrobenzoësäure, erhitzt man längere Zeit auf 210 ° und höher, so wird ein in Alkohol und Aether leicht lösliches Produkt saurer Natur gebildet, welches nicht allzu leicht in Wasser löslich ist und durch Chloroform in einen darin löslichen, einen anderen unlöslichen Bestandteil zerlegt werden kann. Der in Chloroform unlösliche Bestandteil lieferte beim Schmelzen mit Resorzin in deutlicher Menge Fluorescëin, welche Eigenschaft, wie auch die Unlöslichkeit in Chloroform, die o-Phtalsäure verraten. Ihre Bildung ist ja schließlich nicht allzu verwunder-

32. B. 6, 123.

lich. Was jedoch der in Chloroform lösliche und bei 115° schmelzende Körper darstellt, ist noch nicht festgestellt worden. Er ist stickstoff- und halogenfrei.

Zur Entfernung des Alkohols aus dem bei 195° erhaltenen Reaktionsgemisch wurde dasselbe zunächst wieder einer Destillation unterworfen, bis das Thermometer 100° anzeigte. Es ging dabei unverändertes Chlornitrobenzol zum Teil mit über. Der Destillationsrückstand wurde zur Entfernung des Restes mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Dann wurde angesäuert und wieder mit Aether ausgeschüttelt. In diesem Aetherextrakt fand sich die Nitrobenzoësäure.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser zeigte sie den richtigen Schmelzpunkt 147°. Bei der Ueberführung des Chlorids dieser Säure ins Amid machte sich sehr charakteristisch die Bildung des in Wasser äußerst schwer löslichen Anhydrids bemerkbar, das genau bei 135° schmolz. Das Amid hatte übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur den Schmelzpunkt 174°.

In dem aus der alkalischen Lösung gewonnenen Aetherauszug fand sich neben unverändertem Chlornitrobenzol je nach den Versuchsbedingungen auch o-Nitranilin, welches sich durch seine zahlreichen charakteristischen Eigenschaften ohne weiteres zu erkennen gab.

6. Anissäure aus p-Bromanisol.

Zu erwarten war, daß das freie Phenol nicht in der gewünschten Weise reagieren würde, da die Phenolgruppe schon sehr leicht mit dem aromatischen Halogen unter Bildung phenylierter Phenole sich umsetzt, wie Ullmann zuerst gefunden hat[33].

33. B. 37, 853.

Ersetzt man jedoch das Hydroxylwasserstoffatom der Phenolgruppe durch die Methylgruppe, so findet in glattester Weise Bildung von Oxymethylkarbonsäure statt.

1,5 g p-Bromanisol wurden mit etwa 2 g Cyankalium, viel Alkohol und Wasser 8 Stunden lang auf 210 ° erhitzt. Die Anissäure wurde in derselben Weise isoliert, wie oben die o-Nitrobenzoësäure.

Sie wurde in feinen Nadeln erhalten, deren Schmelzpunkt wie angegeben, bei 184 ° lag. Das Chlorid wurde wie oben mehrfach beschrieben, erhalten und ins Amid übergeführt, dessen Schmelzpunkt 162 ° gut stimmte.

7. Benzoldikarbonsäuren aus Halogenbenzoësäuren.

Mit den Halogenbenzoësäuren wurden besonders eingehende Versuche angestellt. Alle drei Isomeren der Bromverbindung sowie die p-Chlorbenzoësäure verhielten sich durchaus übereinstimmend.

a) Phtalsäure aus o-Brombenzoësäure.

Die Versuchsverhältnisse blieben dieselben. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erhitzen zunächst angesäuert und ausgeäthert, die Aetherlösung mit Natronlauge geschüttelt, und aus dieser Lösung des Natriumsalzes die freie Säure durch starke Salzsäure ausgefällt.

Wegen ihrer reichlichen Löslichkeit in Wasser schied sich die Phtalsäure oft erst nach einigen Tagen aus, dann allerdings auch in wundervollen Kristallrosetten, die nur schwach gefärbt waren.

Zu ihrer Identifizierung wurde eine geringe Menge mit Resorcin geschmolzen, wobei sich das schöne Fluorescëin bil-

dete. Außer dieser so empfindlichen Reaktion auf Phtalsäure wurde nur noch die Herstellung des Anilinsalzes vorgenommen. Dabei stellte sich übrigens heraus, daß der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt 145 ° bis 146 °[34] um etwa 6 ° zu tief liegt Es schmilzt bei 151—152 °, wie auch das aus reiner Phtalsäure der Firma Riedel hergestellte Kontrollpräparat bewies. Ein Gemisch beider Anilinsalze zeigte keine Schmelzpunkterniedrigung.

Eine Elementaranalyse endlich gab folgende Zahlen: aus 0,1765 g Substanz wurden erhalten:

0,3741 g CO_2	0,0553 g H_2O.
57,72 % C	3,51 % H

Berechnet:

0,3744 g CO_2	0,0574 g H_2O.
57,8 % C	3,64 % H.

b) Isophtalsäure aus m-Brombenzoësäure.

Die Versuchsverhältnisse wie oben. Ebenso die Aufarbeitung. Nur fällt die Isophtalsäure beim Ansäuern der alkalischen Salzlösung sofort aus, weil sie viel schwerer löslich ist als die Orthoverbindung. Sie mußte aus viel heißem Wasser nochmals umkristallisiert werden. Um gute Kristalle zu erhalten, wurde schließlich eine siedende alkoholische Lösung der Säure mit soviel heißem Wasser versetzt, daß keine Ausscheidung stattfand. Dieselbe tritt dann sofort beim Abkühlen ein.

Die Isophtalsäure wird in der Wärme leicht von rauchender Salpetersäure unter Bildung von 5,Nitro-Isophtalsäure angegriffen; diese Reaktion wurde benutzt, um sie zu charakteri-

34. B. 12, 1067.

sieren. Die Nitroverbindung schmolz genau bei 247 ° (angegeben 248—249 °).

c) Terephtalsäure aus p-Chlor- und p-Brom-Benzoësäure.

Die sowohl aus der Chlor- als der Bromverbindung gebildete Terephtalsäure wurde einfach durch Ansäuern des Reaktionsgemisches isoliert, da sie wegen ihrer geringen Löslichkeit in Aether nicht ausgeschüttelt werden kann. Daß keine unveränderte Halogenbenzoësäure mehr vorhanden war, wurde durch Ausbleiben der Halogenreaktion beim Glühen einer kleinen Menge am Kupferdraht nachgewiesen.

Ein Teil der Terephtalsäure wurde in den Dimethylester nach A 245/140, der andere in den Diphenylester nach derselben Literatur verwandelt. Beide sind äußerst einfach aus dem Chlorid herzustellen. Der Schmelzpunkt des Dimethylesters war genau 140 °, der des Diphenylesters stimmte ebenfalls sehr genau mit den Angaben überein.

Eine Elementaranalyse lieferte folgende Zahlen: Aus 0,1702 g Substanz wurde erhalten:

0,3601 g CO_2	0,0569 g H_2O.
57,70 % C	3,65 % H

Berechnet:

0,3608 g CO_2	0,0540 g H_2O.
57,82 % C	3,64 % H.

8. α-Naphtoësäure aus α-Bromnaphtalin.

Die nahe Verwandtschaft dieser Verbindung mit dem Brombenzol ließ den Erfolg des Versuches voraussehen.

In derselben Weise wie die Benzoësäure wurde auch die

α-Naphtoësäure isoliert und charakterisiert. Das Amid zeigte den sehr scharfen Schmelzpunkt 202°. Eine zur Bestätigung ausgeführte Elementaranalyse ergab:

0,1744 g Substanz lieferten 0,4913 g CO_2 und 0,0740 g H_2O.

76,83 % C 4,75 % H.

Berechnet:

0,4906 g CO_2 0,0730 g H_2O.

76,7 % C 4,69 % H.

9. α-Thiophenkarbonsäure aus α-Bromthiophen.

Auch dieser Körper, der als Typus einer heterocyclischen Verbindung gewählt wurde, ähnelt dem Brombenzol ganz und gar.

Die α-Thiophenkarbonsäure konnte entsprechend der α-Naphtoësäure wie die Benzoësäure isoliert werden. Da der Schmelzpunkt 126,5° sofort und außerordentlich genau mit den Angaben von V. Meyer u. a. übereinstimmte, verzichtete ich in diesem letzten Falle auf weitere Charakterisierung.

II.

Der Ersatz durch die Hydroxylgruppe.

1. p-Oxybenzoësäure aus p-Brombenzoësäure.

Am Rückflußkühler wurden 10 Stunden lang 0,5 g p-Brombenzoësäure, etwa 3 g Kaliumhydroxyd in 9 g Wasser unter Zugabe von 1 ccm Fehlingscher Lösung oder besser Glyzerin zum Sieden erhitzt. Im Laufe der Reaktion wurde metallisches Kupfer abgeschieden. Davon wurde abfiltriert und heiß angesäuert. Die Oxybenzoesäure schied sich dann oft erst nach längerer Zeit in schönen Kristallrosetten ab. Der Schmelzpunkt derselben war nach mehrmaligem Umkristallisieren 207° (angegeben

210 °). Spuren unveränderter Brombenzoësäure waren vorher durch Chloroform, worin die Oxybenzoësäure unlöslich ist, entfernt worden.

Eine Elementaranalyse ergab:

aus 1,9960 g Substanz 0,3932 g CO_2, 0,0916 g H_2O.

53,73 % C 5,12 % H.

Berechnet:

Für $C_7H_6O_3 + H_2O$.

0,3940 g CO_2 0,0922 g H_2O.

53,83 % C 5,17 % H.

Zu ihrer näheren Identifizierung wurde sie mit Essigsäureanhydrid gelinde erwärmt, wodurch nach J. pr. (2), 28/211 die in Wasser sehr schwer lösliche Acetoxylbenzoësäure gebildet wird. Der Schmelzpunkt 185 ° des erhaltenen Körpers stimmt ausgezeichnet mit dem dafür angegebenen überein.

2. Hydrochinon aus p-Chlorphenol.

p-Chlorphenol wurde mit etwas mehr als 2 Aequivalenten Kaliumhydroxyd und wenig Fehlingscher Lösung zusammen erhitzt, und zwar bei verschiedenen Versuchen auf Temperaturen von 150—220 ° mit 30 %- und 50 %iger Kalilauge. Am günstigsten scheint für das Resultat eine Temperatur von etwa 180° zu sein, sowie eine Konzentration der Kalilauge von 30 %.

Nach dem Erhitzen wurde angesäuert und ausgeäthert. Eine Trennung des entstandenen Hydrochinons von unverändertem Chlorphenol war durch deren verschiedene Löslichkeit in Chloroform sehr gut möglich. Da sowohl Hydrochinon als auch Resorcin in der Kälte in diesem Lösungsmittel so gut wie unlöslich sind, konnte gleichzeitig gebildetes Resorcin auch nur

in dem unlöslichen Rückstand enthalten sein. Es wurde daher eine kleine Menge desselben mit Phtalsäureanhydrid geschmolzen, jedoch nicht die geringste Bildung von Fluorescëin war wahrzunehmen. Die alleinige Entstehung von Hydrochinon ist damit erwiesen.

Hydrochinon bildet nach A 200/244 mit Essigsäureanhydrid leicht ein bei 125° schmelzendes Diacetat, welches in Salpetersäure gelöst und erwärmt in bei 94° schmelzendes Dinitrodiacetylhydrochinon weiter übergeführt werden kann. Beide Derivate wurden zur Charakterisierung dargestellt.

III.

Der Ersatz durch die Sulfogruppe.

1. Benzolsulfosäure aus Brombenzol.

1 g Brombenzol wurde mit der gleichen Menge Natriumsulfit, die in 5 ccm Wasser gelöst wurde, nach Zugabe von 2—3 ccm 10 % iger Kupfersulfatlösung zunächst auf 180°, später auf 200° erhitzt. Nach 7 Stunden war nur noch wenig unverändertes Brombenzol in dem Einschlußrohr wahrzunehmen.

Nachdem von abgeschiedenem reduziertem Kupfer[35] abfiltriert worden war, wurde die alkalische Lösung eingedampft und der trockene Rückstand gleich mit Phosphorpentachlorid behandelt. Zur Ueberführung der Sulfosäure in ihr Chlorid, da die unmittelbare Isolierung der freien Säure Schwierigkeiten macht. Nach Abdestillieren des größten Teils von Phosphoroxychlorid im Vakuum auf dem Wasserbade wurde die Masse in gekühltes Wasser gegossen, das abgeschiedene Oel nach einer

35. Siehe S. 11 dieser Arbeit.

Weile mit Aether ausgeschüttelt, und in diese ätherische Lösung des Benzolsulfochlorids Ammoniak eingeleitet; vom abgeschiedenen Ammoniumchlorid wurde abfiltriert, der Aether verdunstet und so ein vollkommen reines, kristallisiertes, bei 150° schmelzendes Amid isoliert. Seine Eigenschaften stimmten mit anderen Angaben gut überein.

2. p-Toluolsulfosäure aus p-Bromtoluol.

Analog dem Brombenzol behandelt lieferte auch dieser Körper in guter Ausbeute p-Toluolsulfosäure. Dieselbe wurde ebenfalls sogleich ins Chlorid verwandelt, welches genau bei 69° schmolz. Auch das Amid wurde hergestellt.

Bei 250° scheinen andere Umsetzungen stattzufinden, wenigstens tritt nach Erhitzen auf diese Temperatur in dem Einschlußrohr ein widerwärtiger, anhaftender Geruch auf.

3. o-Sulfobenzoësäure aus o-Brombenzoësäure.

Das Natriumsalz der Orthobrombenzoësäure wurde mit einer Lösung von Kupfersulfat in Natriumsulfit auf 200° im Autoklav 6 Stunden lang erhitzt.

Nach dem Erkalten herrschte in dem Autoklav ziemlicher Unterdruck. Die Lösung war klar wie zu Beginn des Versuchs, jedoch war Kupfer metallisch abgeschieden. Es wurde von diesem abfiltriert, die neutral reagierende Lösung mit Salzsäure schwach angesäuert und ausgeäthert. Die erwartete Sulfobenzoësäure ist in Aether unlöslich. Es wurde durch diese Operation nur bezweckt, die unveränderte Brombenzoësäure zu entfernen. Es waren jedoch nur noch Spuren davon vorhanden. Die Lösung wurde darauf zur Trockene verdampft und wie bei Versuch III, 1, mit Phosphorpentachlorid bei Wasserbadtempera-

tur behandelt. Das gebildete Chlorid wurde mit Aether ausgeschüttelt, die Aetherlösung getrocknet und der fraktionierten Destillation unter vermindertem Druck unterworfen. Auf diese Weise wurde das Phosphoroxychlorid enfernt. Der etwas dunkel gefärbte Rückstand war das Chlorid, das mit Ammoniak sofort die gut kristallisierende o-Sulfamidbenzoësäure lieferte. Das mit Petroläther aus ätherischer Lösung ausgefällte und so gereinigte Amid schmolz bei 151—152 ° (angegeben 152—153 °).

m-Sulfobenzoësäure aus m-Brombenzoësäure.

Auch Versuche mit diesem Isomeren wurden angestellt. Behandlung und Verhalten wie bei der Orthoverbindung. Die Charakterisierung als Chlorid und Amid war die gleiche.

Im Jahre 1892 wurde ich zu Elberfeld, lutherischer Konfession, geboren; absolvierte die dortige Oberrealschule und kam Ostern 1911 nach Berlin, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Während der ersten Semester hörte ich Vorlesungen u. a. bei den Herren Professoren Gabriel, Diels, W. Traube, Nernst, Wichelhaus, Liebisch, Rubens, Erdmann, Riehl, Dessoir, Wagner; gleichzeitig arbeitete ich praktisch in den Laboratorien des I. Chemischen Instituts. Noch bevor ich die Verbandsexamina im Sommer 1913 bestanden hatte, siedelte ich in das Pharmazeutische Institut nach Dahlem über, um die vorstehenden Untersuchungen auszuführen.

Die Anregungen dazu gingen von Herrn Dr. Karl W. Rosenmund aus, dem ich auch für viele gute Ratschläge herzlichen Dank schulde.

Herrn Geheimrat Thoms, dem Direktor des Pharmazeutischen Instituts, bin ich ebenfalls sehr verbunden für das äußerst entgegenkommende Interesse, das er mir und meiner Arbeit stets gezeigt hat.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 9. Juli 1914.

Im Mai 1914.

Erich Struck.